

**NASKAH PUBLIKASI**

**HUBUNGAN ANTARA KONDISI KOMORBID DAN MORTALITAS PADA  
PASIEEN GAGAL GINJAL KRONIK YANG MENJALANI HEMODIALISIS  
DI RSU DOKTER SOEDARSO PONTIANAK**



**LIDA FEBRIANA**

**I11109056**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS TANJUNGPURA  
PONTIANAK  
2015**

**LEMBAR PENGESAHAN  
NASKAH PUBLIKASI**

**HUBUNGAN ANTARA KONDISI KOMORBID DAN MORTALITAS PADA  
PASIEEN GAGAL GINJAL KRONIK YANG MENJALANI HEMODIALISIS  
DI RSU DOKTER SOEDARSO PONTIANAK**

**TANGGUNG JAWAB YURIDIS MATERIAL PADA**

**LIDA FEBRIANA  
NIM. I11109056**

**DI SETUJUI OLEH**

**PEMBIMBING UTAMA**

  
**dr. Petrus Hasibuan, Sp. PD**

**PEMBIMBING KEDUA**

  
**dr. Nawangsari, M. Biomed  
NIP. 19810510 200801 2 017**

**PENGUJI PERTAMA**

  
**dr. Willy Handoko, M. Biomed  
NIP. 19840124 200912 1 005**

**PENGUJI KEDUA**

  
**dr. Didiek Pangestu Hadi  
NIP. 19821224 200912 1 003**

**MENGETAHUI,  
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS TANJUNGPURA**


**dr. Bambang Sri Nugroho, Sp. PD  
NIP. 19511218 197811 1 001**

## HUBUNGAN ANTARA KONDISI KOMORBID DAN MORTALITAS PADA PASIEN GAGAL GINJAL KRONIK YANG MENJALANI HEMODIALISIS DI RSU DOKTER SOEDARSO PONTIANAK

Lida Febriana<sup>1</sup>, Petrus Hasibuan<sup>2</sup>, Nawangsari<sup>3</sup>

Intisari

**Latar Belakang:** Gagal ginjal kronik (GGK) merupakan masalah kesehatan yang penting mengingat insidennya yang meningkat dan tingkat mortalitas yang tinggi, termasuk di Indonesia. Gagal ginjal kronik seringkali disertai dengan kondisi patologi lain yang prosesnya terjadi bersamaan (kondisi komorbid). Kondisi komorbid diduga berperan dalam mortalitas pasien GGK yang menjalani hemodialisis. **Tujuan:** Mengetahui hubungan antara kondisi komorbid dan mortalitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis di RSUD dr. Soedarso Pontianak. **Metode:** Jenis penelitian ini merupakan studi analitik dengan pendekatan kasus kontrol. Pengambilan data dengan melihat rekam medik pasien. Total sampel sebanyak 106 sampel dengan metode *consecutive sampling*. Analisis dilakukan secara bivariat dengan uji *Chi Square* dan analisis multivariat dengan menggunakan regresi logistik. **Hasil Penelitian:** Hasil analisis menunjukkan kondisi komorbid yang berhubungan signifikan dengan mortalitas pasien GGK yang menjalani hemodialisis adalah usia ( $p=0,000$ ), penyakit jantung koroner ( $p=0,000$ ), gagal jantung kongestif ( $p=0,000$ ), stroke ( $p=0,001$ ), sepsis ( $p=0,000$ ), tuberkulosis ( $p=0,003$ ), dan pneumonia ( $p=0,027$ ). **Kesimpulan:** Kondisi komorbid yang berhubungan dengan mortalitas pasien GGK yang menjalani hemodialisis adalah usia, penyakit jantung koroner, gagal jantung kongestif, stroke, sepsis, tuberkulosis, dan pneumonia.

Kata kunci: Gagal ginjal kronik, kondisi komorbid, mortalitas.

- 
1. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat.
  2. Departemen Penyakit Dalam, Rumah Sakit Kharitas Bakti, Pontianak, Kalimantan Barat.
  3. Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat.

**ASSOCIATION BETWEEN COMORBID CONDITION AND MORTALITY  
OF PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE UNDERGOING  
HEMODIALYSIS IN THE DOKTER SOEDARSO GENERAL HOSPITAL  
PONTIANAK**

Lida Febriana<sup>1</sup>, Petrus Hasibuan<sup>2</sup>, Nawangsari<sup>3</sup>

*Abstract*

**Background:** Chronic renal failure (CRF) is an important health problem because of the increasing incidence and high mortality rate, including in Indonesia. CRF usually accompanied with pathological condition which simultaneously occurred (comorbid condition). Comorbid condition is believed to play a role in the mortality of patients with CRF who underwent hemodialysis. **Objective:** This research aims to find whether there is association between comorbid condition and mortality in CRF patients who undergoing hemodialysis in Dokter Soedarso General Hospital Pontianak. **Method:** This research is an analytic study with case-control approach. The data were obtained from patients' medical record. There were 106 samples chosen by consecutive sampling method. Bivariate analysis is performed by using Chi-Square test and Multivariate analysis is used Logistic Regression. **Result:** Analysis result showed that comorbid condition that were related significantly with mortality of patients with CRF undergoing hemodialysis are old age ( $p=0,000$ ), coronary heart disease ( $p=0,000$ ), congestive heart failure ( $p=0,000$ ), stroke ( $p=0,001$ ), sepsis ( $p=0,000$ ), tuberculosis ( $p=0,003$ ), and pneumonia ( $p=0,027$ ). **Conclusion:** Comorbid conditions that have association with CRF mortality are old age, coronary heart disease, congestive heart failure, stroke, sepsis, tuberculosis, and pneumonia.

*Keywords:* Chronic renal failure, comorbid condition, mortality.

- 
1. Faculty of Medicine, University of Tanjungpura, Pontianak, West Borneo.
  2. Departement of Internal Medicine, Kharitas Bakti Hospital, Pontianak, West Borneo.
  3. Departement of Histology, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura Pontianak, West Borneo.

## PENDAHULUAN

Gagal ginjal kronis (GGK) merupakan penyakit ginjal kronik dengan sindrom uremik yang masuk dalam stadium 5 pada klasifikasi penyakit ginjal kronik menurut *National Kidney Foundation*, dengan laju filtrasi glomerulus (LFG)  $< 15 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$ .<sup>1</sup> GGK saat ini merupakan masalah kesehatan yang penting mengingat insidennya yang meningkat. *Centers Disease Control* (CDC) melaporkan bahwa dalam kurun waktu tahun 1999-2004 terdapat 16,8% dari populasi penduduk usia di atas 20 tahun mengalami penyakit ginjal kronik dengan sebanyak 0,4% penduduk menderita stadium 4 dan/atau stadium 5.<sup>2</sup> Indonesia termasuk negara dengan tingkat penderita gagal ginjal yang cukup tinggi. Diperkirakan jumlahnya 100 penderita per satu juta penduduk dalam setahun.<sup>3</sup> Berdasarkan data dari Profil Kesehatan Indonesia pada tahun 2006, GGK menempati urutan ke-6 sebagai penyebab kematian pasien yang dirawat di rumah sakit di seluruh Indonesia, dengan PMR (*Proportional Mortality Rate*) 2,99%.<sup>4</sup>

Gagal ginjal kronik seringkali disertai dengan kondisi patologi lain yang prosesnya terjadi bersamaan (kondisi komorbid). Beberapa studi menunjukkan kondisi komorbid pasien GGK berhubungan dengan tingkat mortalitas pasien GGK yang menjalani hemodialisis. Penelitian yang dilakukan oleh Steven *et al.* (2010) menyatakan bahwa pada pasien usia lanjut ( $\geq 65$  tahun) yang menderita GGK memiliki lebih banyak komorbid dibandingkan pasien usia muda.<sup>5</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Mcquillan *et al.* (2012) menunjukkan pasien GGK yang berusia lebih dari 65 tahun memiliki risiko dua kali lebih besar terhadap mortalitas. Penyebab utama kematian adalah adanya gangguan kardiovaskular dan infeksi yang lebih banyak ditemukan pada orang lanjut usia. Penyebab

kematian terbanyak yaitu karena penyakit kardiovaskular (34,2%), infeksi (13,8%), keganasan (9,9%).<sup>6</sup>

Menurut data *United State Renal Data System* (USRDS), sebanyak 42% kematian pada pasien hemodialisis disebabkan kelainan pada jantung. Mortalitas pada pasien dengan hemodialisis meningkat sekitar 20% per tahun, dan ditemukan mortalitas tertinggi terjadi pada satu tahun pertama hemodialisis.<sup>7</sup>

Berdasarkan studi pendahuluan yang dilakukan di Rumah Sakit Umum (RSU) dr. Soedarso Pontianak yang merupakan rumah sakit rujukan utama di provinsi Kalimantan Barat, terdapat peningkatan kunjungan terapi hemodialisis setiap tahunnya. Hal ini terlihat pada data jumlah kunjungan terapi hemodialisis, yaitu sebanyak 4.823 pada tahun 2010, 5.766 pada tahun 2011 dan kunjungan pada tahun 2012 sebanyak 7.088 kunjungan. Belum adanya penelitian mengenai kondisi komorbid pada pasien GJK yang menjalani hemodialisis terutama di Kalimantan Barat, sehingga peneliti tertarik untuk menilai hubungan kondisi komorbid dan mortalitas pasien GJK yang menjalani hemodialisis di RSU dr. Soedarso Pontianak.

## **BAHAN DAN METODE**

Penelitian ini merupakan studi analitik dengan pendekatan kasus kontrol. Populasi target dari penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis gagal ginjal kronik dan menjalani hemodialisis di RSU dr. Soedarso Pontianak, dengan jumlah sampel sebanyak 106 sampel penelitian yang memenuhi kriteria penelitian. Sampel kasus dalam penelitian ini adalah pasien GJK yang menjalani hemodialisis di RSU dr. Soedarso dan meninggal dunia. Sampel kontrol dalam penelitian ini adalah pasien GJK yang menjalani hemodialisis di RSU dr. Soedarso periode dan kemudian pulang dengan perbaikan keadaan. Data yang digunakan adalah data sekunder, yaitu rekam medik pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis periode 1 Januari 2008 - 31 Desember 2012. Diagnosis

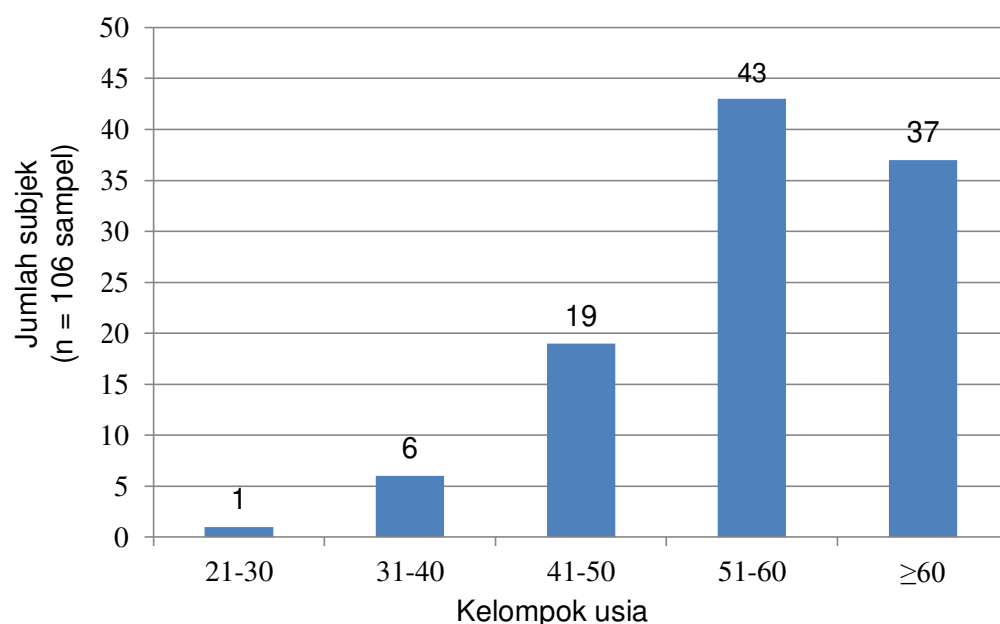
gagal ginjal kronik dan komorbid yang diderita pasien merupakan hasil diagnosis dokter spesialis penyakit dalam yang tercantum didalam data rekam medik pasien. Analisis data dilakukan secara bivariat menggunakan *Chi-square* dan analisis multivariat dengan menggunakan regresi logistik.

## HASIL

### Karakteristik Subjek Penelitian

#### Usia

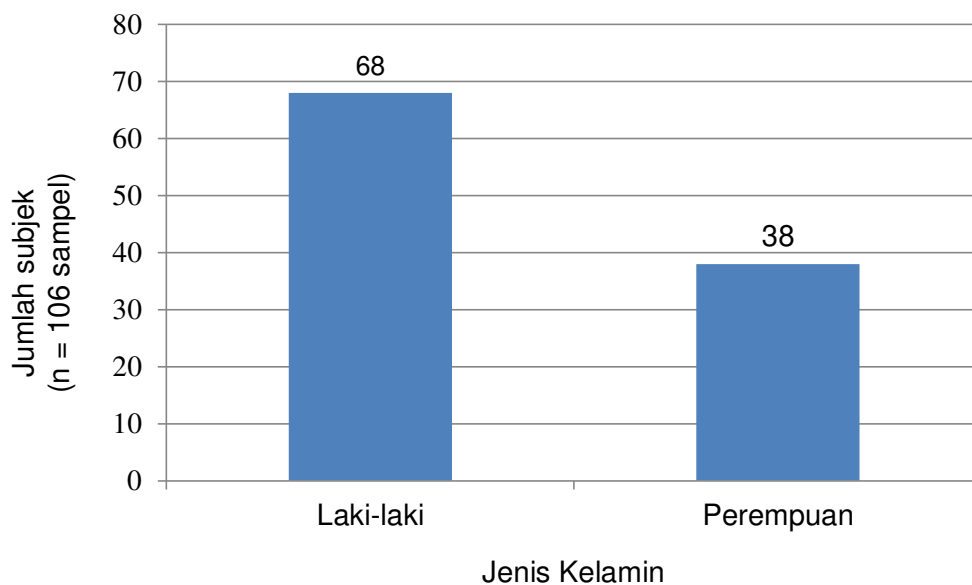
Untuk melihat gambaran distribusi usia pada pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis, kelompok usia dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu 21-30 tahun, 31-40 tahun, 41-50 tahun, 51-60 tahun, dan usia  $\geq 60$  tahun. Usia termuda pada dalam penelitian ini adalah 23 tahun, dan usia tertua adalah 83 tahun.



**Gambar 1.** Distribusi usia pada pasien gagal ginjal kronik. Kelompok usia terbanyak yang menderita gagal ginjal kronik yaitu pada usia 51-60 tahun.

#### Jenis Kelamin

Distribusi pasien gagal ginjal kronik berdasarkan jenis kelamin yaitu sebanyak 68 pasien (64,15%) berjenis kelamin laki-laki dan 38 pasien (35,84%) berjenis kelamin perempuan.

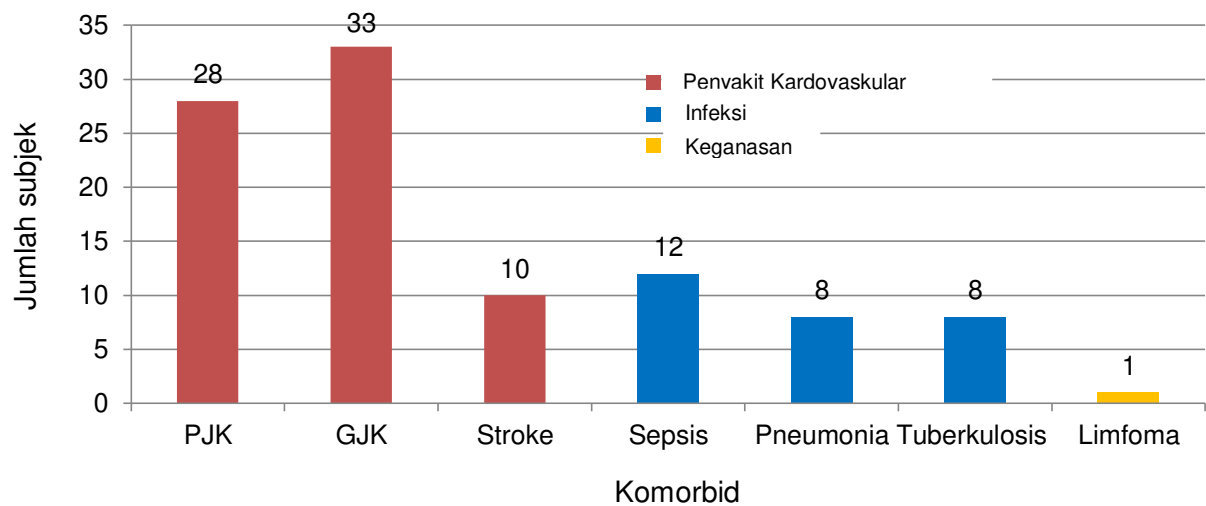


**Gambar 2.** Distribusi jenis kelamin pada pasien gagal ginjal kronik. Proporsi penderita gagal ginjal kronik lebih banyak terjadi laki-laki.

### Komorbid

Komorbid yang diteliti dalam penelitian ini, yaitu penyakit kardiovaskular, infeksi, dan keganasan. Pada gambar 3 dapat dilihat bahwa komorbid terbanyak pada pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis adalah penyakit kardiovaskular, dengan jumlah terbanyak yaitu komorbid gagal jantung kongestif sebanyak 33 pasien (31,13%), diikuti dengan komorbid penyakit jantung koroner sebanyak 28 pasien (26,41%), dan komorbid stroke sebanyak 10 pasien (9,43%). Sedangkan untuk komorbid infeksi yang ditemukan pada pasien gagal ginjal kronik adalah komorbid sepsis sebanyak 12 pasien (11,32%), komorbid pneumonia sebanyak 8 pasien (7,54%), dan komorbid tuberkulosis sebanyak 8 pasien (7,54%).





**Gambar 3. Distribusi pasien gagal ginjal kronik berdasarkan komorbid pasien. PJK: Penyakit jantung koroner; GJK: Gagal jantung kongestif. Komorbid terbanyak pada pasien gagal ginjal kronik yaitu gagal jantung kongestif.**

Sedangkan untuk distribusi pada masing-masing kelompok kasus dan kelompok kontrol dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1. Hasil Analisis Variabel Univariat Pada Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol**

Variabel	Kasus (n = 53)		Kontrol (n = 53)	
	n	%	n	%
Usia				
<60 tahun	25	47,16	44	83,01
≥ 60 tahun	28	52,83	9	16,98
Penyakit Jantung Koroner	26	49,05	2	3,77
Gagal Jantung Kongestif	28	52,83	5	9,43
Stroke	10	18,86	0	0
Sepsis	12	22,64	0	0
Pneumonia	7	13,20	1	1,88
Tuberkulosis	8	15,09	0	0
Keganasan	1	1,88	0	0

**Keterangan: Kondisi komorbid terbanyak pada pasien GGK yang meninggal dunia (kelompok kasus) yaitu gagal jantung kongestif dan pasien yang berusia ≥ 60 tahun.**

Komorbid terbanyak yang dimiliki pasien GJK yang menjalani hemodialisis pada kelompok kasus adalah penyakit kardiovaskular dengan jumlah terbanyak berturut-turut pada gagal jantung kongestif (52,83%), penyakit jantung koroner (49,05%), dan stroke (18,86%). Sedangkan komorbid infeksi terbanyak yang ditemukan pada kelompok kasus yaitu sepsis (22,64%), diikuti tuberkulosis (15,09%), dan pneumonia (13,20%).

### Analisis Bivariat

#### Hubungan antara Usia Pasien dengan Mortalitas Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis

Tabel 2. Hubungan antara usia pasien dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik

No.	Usia	Mortalitas		<i>Chi square Test</i>	OR (IK 95%)
		Kasus F (EC)	Kontrol F (EC)		
1.	< 60 tahun	25 (34,5)	44 (34,5)	0,000	5,476
2.	≥ 60 tahun	28 (18,5)	9 (18,5)		
Jumlah		53	53		

**Keterangan:** Pada 37 pasien gagal ginjal kronik yang berusia ≥ 60 tahun, terdapat sebanyak 28 pasien yang meninggal dunia; F : Frekuensi, EC : *Expected Count*.

Berdasarkan tabel uji *chi square* diatas, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara usia dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis ( $p=0,000$ ) dan diperoleh nilai OR (*Odd Ratio*) = 5,47. Dari hasil ini dapat diinterpretasikan bahwa pasien gagal ginjal kronik yang berusia ≥ 60 tahun dan menjalani hemodialisis memiliki risiko meninggal dunia 5,47 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien gagal ginjal kronik yang berusia < 60 tahun.

### Hubungan antara Komorbid Penyakit Jantung Koroner dengan Mortalitas Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis

Tabel 3. Hubungan antara komorbid penyakit jantung koroner dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik

No	PJK	Mortalitas		<i>Chi square Test</i>	OR (IK 95%)
		Kasus F(EC)	Kontrol F(EC)		
1.	PJK (+)	26 (14,0)	2 (14,0)	0,000	24,556
2.	PJK (-)	27 (39,0)	51 (39,0)		
Jumlah		53	53		

Keterangan: Pada 28 pasien gagal ginjal kronik yang memiliki komorbid penyakit jantung koroner, terdapat sebanyak 26 pasien yang meninggal dunia; PJK : Penyakit Jantung Koroner, F : Frekuensi, EC : *Expected Count*.

Berdasarkan tabel uji *chi square* diatas, dapat disimpulkan bahwa terdapat terdapat hubungan bermakna antara komorbid penyakit jantung koroner dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis ( $p=0,000$ ). Sedangkan dari perhitungan nilai OR (*Odd Ratio*) didapatkan hasil OR = 24,55. Dari hasil ini dapat diinterpretasikan bahwa pasien gagal ginjal kronik yang memiliki komorbid penyakit jantung koroner memiliki risiko meninggal dunia 24,55 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien gagal ginjal kronik yang tidak memiliki komorbid penyakit jantung koroner.

### Hubungan antara Komorbid Gagal Jantung Kongestif dengan Mortalitas Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis

Tabel 4. Hubungan antara komorbid gagal jantung kongestif dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik

No	Gagal Jantung Kongestif	Mortalitas		<i>Chi square Test</i>	OR (IK 95%)
		Kasus F(EC)	Kontrol F(EC)		
1.	GJK (+)	28 (16,5)	5 (16,5)	0,000	10,752
2.	GJK (-)	25 (36,5)	48 (36,5)		
Jumlah		53	53		

Keterangan: Pada 33 pasien gagal ginjal kronik yang memiliki komorbid gagal jantung kongestif, terdapat sebanyak 28 pasien tersebut meninggal dunia; GJK: Gagal Jantung Kongestif, F : Frekuensi, EC : *Expected Count*.

Berdasarkan table uji *chi square* diatas, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara komorbid gagal jantung kongestif dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis ( $p=0,000$ ). Sedangkan dari perhitungan nilai OR (*Odd Ratio*) didapatkan hasil OR = 10,75. Dari hasil ini dapat diinterpretasikan bahwa pasien gagal ginjal kronik yang memiliki komorbid gagal jantung kongestif memiliki risiko meninggal dunia 10,75 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien gagal ginjal kronik yang tidak memiliki komorbid gagal jantung kongestif.

### Hubungan antara Komorbid Stroke dengan Mortalitas Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis

Tabel 5. Hubungan antara komorbid stroke dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik

No	Stroke	Mortalitas		<i>Chi square Test</i>	<i>Fisher Test</i>	OR (IK 95%)
		Kasus F(EC)	Kontrol F(EC)			
1.	Stroke (+)	10 (5,0)	0 (5,0)*	0,001	0,001	25,82
2.	Stroke (-)	43 (48,0)	53 (48,0)			
	Jumlah	53	53			

Keterangan: Pada pasien gagal ginjal kronik yang memiliki komorbid stroke, seluruhnya meninggal dunia; F: Frekuensi, EC: *Expected Count*. (\*) Terdapat nilai *observed* yang bernilai nol.

Berdasarkan tabel uji *chi square* diatas, didapatkan bahwa syarat-syarat untuk uji *chi square* tidak terpenuhi, yaitu terdapat nilai *observed* yang bernilai nol, sehingga dilakukan uji *fisher* sebagai alternatifnya. Dari hasil uji *fisher* dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara komorbid stroke dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis ( $p=0,001$ ). Sedangkan dari perhitungan nilai OR (*Odd Ratio*) didapatkan hasil OR = 25,82. Dari hasil ini dapat diinterpretasikan bahwa pasien gagal ginjal kronik yang memiliki komorbid stroke memiliki risiko meninggal dunia 25,82 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien gagal ginjal kronik yang tidak memiliki komorbid stroke.

### Hubungan antara Komorbid Sepsis dengan Mortalitas Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis

Tabel 6. Hubungan antara komorbid sepsis dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik

No	Sepsis	Mortalitas		<i>Chi square Test</i>	<i>Fisher Test</i>	OR (IK 95%)
		Kasus F(EC)	Kontrol F(EC)			
1.	Sepsis (+)	12 (6,0)	0 (6,0)*	0,000	0,000	32,228
2.	Sepsis (-)	41 (47,0)	53 (47,0)			
Jumlah		53	53			

Keterangan: Pada pasien gagal ginjal kronik yang memiliki komorbid sepsis, seluruhnya meninggal dunia; F: Frekuensi, EC: *Expected Count*. (\*) Terdapat nilai *observed* yang bernilai nol.

Berdasarkan tabel uji *chi square* diatas, didapatkan bahwa syarat-syarat untuk uji *chi square* tidak terpenuhi, yaitu terdapat nilai *observed* yang bernilai nol, sehingga dilakukan uji *fisher* sebagai alternatifnya. Dari hasil uji *fisher* dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara komorbid sepsis dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis ( $p=0,000$ ). Sedangkan dari perhitungan nilai OR (*Odd Ratio*) didapatkan hasil OR = 32,22. Dari hasil ini dapat diinterpretasikan bahwa pasien gagal ginjal kronik yang memiliki komorbid sepsis memiliki risiko meninggal dunia 32,22 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien gagal ginjal kronik yang tidak memiliki komorbid sepsis.

### Hubungan antara Komorbid Tuberkulosis dengan Mortalitas Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis

Tabel 7. Hubungan antara komorbid tuberkulosis dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik

No	TB	Mortalitas		<i>Chi square Test</i>	<i>Fisher Test</i>	OR (IK 95%)
		Kasus F(EC)	Kontrol F(EC)			
1.	TB (+)	8 (4,0)*	0 (4,0)*	0,003	0,003	18,91
2.	TB (-)	45 (49,0)	53 (49,0)			
Jumlah		53	53			

Keterangan: Pada pasien gagal ginjal kronik yang memiliki komorbid tuberkulosis seluruhnya meninggal dunia; F : Frekuensi, EC : *Expected Count*. (\*) Terdapat nilai *observed* yang bernilai nol dan nilai *expected* yang kurang dari 5 ditemukan >20%.

Berdasarkan tabel uji *chi square* diatas, didapatkan bahwa syarat-syarat untuk uji *chi square* tidak terpenuhi, sehingga dilakukan uji *fisher* sebagai alternatifnya. Dari hasil uji *fisher* dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara komorbid tuberkulosis dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis ( $p=0,003$ ). Sedangkan dari perhitungan nilai OR (*Odd Ratio*) didapatkan hasil OR = 18,91. Dari hasil ini dapat diinterpretasikan bahwa pasien gagal ginjal kronik yang memiliki komorbid tuberkulosis memiliki risiko meninggal dunia 18,91 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien gagal ginjal kronik yang tidak memiliki komorbid tuberkulosis.

### Hubungan antara Komorbid Pneumonia dengan Mortalitas Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis

Tabel 8. Hubungan antara komorbid pneumonia dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik

No	Pneumonia	Mortalitas		<i>Chi square Test</i>	OR (IK 95%)
		Kasus F(EC)	Kontrol F(EC)		
1.	Pneumonia (+)	7 (4,0)	1 (4,0)	0,027	7,913
2.	Pneumonia (-)	46 (49,0)	52 (49,0)		
Jumlah		53	53		

Keterangan: Pada 8 pasien gagal ginjal kronik yang memiliki komorbid pneumonia, terdapat sebanyak 7 pasien meninggal dunia; F: Frekuensi, EC: *Expected Count*.

Berdasarkan tabel uji *chi square* diatas, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara komorbid pneumonia dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis ( $p=0,027$ ). Sedangkan dari perhitungan nilai OR (*Odd Ratio*) didapatkan hasil OR = 7,91. Dari hasil ini dapat diinterpretasikan bahwa pasien gagal ginjal kronik memiliki komorbid pneumonia memiliki risiko meninggal dunia 7,91 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien gagal ginjal kronik yang tidak memiliki komorbid pneumonia.



### Hubungan antara Komorbid Keganasan dengan Mortalitas Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis

Tabel 9. Hubungan antara komorbid keganasan dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik

No	Keganasan	Mortalitas		<i>Chi square Test</i>	<i>Fisher Test</i>	OR (IK 95%)
		Kasus F(EC)	Kontrol F(EC)			
1.	Keganasan (+)	1 (1,0)*	0 (1,0)*	0,153	0,495	1,327
2.	Keganasan (-)	52 (52,0)	53 (52,0)			
	Jumlah	53	53			

Keterangan: Hanya terdapat 1 komorbid keganasan pada pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis, F : Frekuensi, EC : *Expected Count*. (\*) Terdapat nilai *observed* yang bernilai nol dan nilai *expected* yang kurang dari 5.

Pada penelitian ini tidak dapat menilai hubungan komorbid keganasan dengan mortalitas pasien GGK. Hal ini dikarenakan hanya ditemukan 1 kasus keganasan pada pasien GGK yang menjalani hemodialisis.

### Analisis Multivariat

Analisis multivariat yang digunakan dalam penelitian ini adalah regresi logistik dengan metode *backward stepwise*. Semua variabel dengan nilai  $p < 0,25$  dimasukkan ke dalam proses analisis, selanjutnya variabel yang tidak berpengaruh dikeluarkan satu persatu sampai dengan diperoleh variabel yang diperkirakan mempengaruhi mortalitas pasien gagal ginjal kronik ( $p \leq 0,05$ ). Hasil analisis regresi logistik pada penelitian ini dapat dilihat dari tabel 10.

Tabel 10. Hasil Analisis Multivariat Regresi Logistik

Variabel	Koefisien	Nilai P
Usia	1,801	0,006
Penyakit jantung koroner	3,130	0,001
Gagal jantung kongestif	1,464	0,048
Stroke	21,657	0,998
Sepsis	21,860	0,998
Pneumonia	1,711	0,244
Tuberkulosis	19,505	0,999

**Keterangan: Kondisi komorbid yang paling berhubungan dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik, yaitu usia, penyakit jantung koroner, dan gagal jantung kongestif.**

Berdasarkan analisis multivariat regresi logistik, didapatkan kondisi komorbid yang berhubungan dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis dengan kekuatan hubungan dari yang terbesar sampai yang terkecil terhadap mortalitas adalah penyakit jantung koroner ( $p=0,001$ ), usia ( $p=0,006$ ), dan gagal jantung kongestif ( $p=0,048$ ).

Probabilitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis meninggal dunia dapat dihitung berdasarkan data dari tabel 4.10 dengan menggunakan rumus sebagai berikut.<sup>37</sup>

$$P = \frac{1}{(1 + e^{-y})}$$

Keterangan :

P : probabilitas

e : bilangan natural = 2,7

y : konstanta +  $a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$

a : nilai koefisien tiap variabel

x : nilai variabel bebas

Berdasarkan persamaan diatas, maka probabilitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis berisiko meninggal dunia bila berusia  $\geq 60$  tahun serta memiliki komorbid penyakit jantung koroner dan gagal jantung kongestif, yaitu:

$$y = -2,212 + 3,130 (1) + 1,801 (1) + 1,464 (1)$$

$$y = 0,015$$

Probabilitasnya adalah:

$$P = 1/(1+e^{-y}) = 1/(1+2,7^{-(0,015)}) = 0,9523$$

Dengan demikian, probabilitas pasien gagal ginjal kronik yang berusia  $\geq 60$  tahun serta memiliki penyakit jantung koroner dan gagal jantung kongestif berisiko meninggal dunia adalah sebesar 95,23%.

## PEMBAHASAN

### Hubungan antara Usia dengan Mortalitas Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis

Pada uji *chi square* didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara usia dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik ( $p=0,000$ ;  $OR=5,47$ ). Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mcquillan pada tahun 2012 bahwa pasien GGK yang berusia  $\geq 60$  tahun memiliki risiko dua kali lebih besar terhadap mortalitas. Penyebab utama kematian adalah adanya gangguan kardiovaskular dan infeksi yang lebih banyak ditemukan pada orang lanjut usia.<sup>6</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Steven juga menyatakan bahwa pada pasien usia lanjut yang menderita gagal ginjal kronik memiliki lebih banyak komorbid dibandingkan pasien usia muda sehingga memiliki mortalitas yang lebih tinggi.<sup>5</sup>

Pada pasien GGK, proses penuaan berperan dalam peningkatan mortalitas pasien yang menjalani hemodialisis dibandingkan dengan populasi umum. Pasien GGK memiliki peningkatan kerentanan terhadap berbagai macam penyakit pada populasi lansia. Pertambahan usia dapat mengubah kerentanan dan respons ginjal terhadap stimulus jejas. Pada proses penuaan, terjadi perubahan seluler pada ginjal, yaitu penurunan

kemampuan proliferasi, peningkatan apoptosis, perubahan profil faktor pertumbuhan, dan perubahan fungsi sel imun.<sup>8</sup>

Penuaan menekan aktivasi dari sistem inflamasi secara permanen, disfungsi sel T, mengganggu fungsi sel natural killer, dan atrofi timus. Makrofag merubah fenotipenya seiring dengan proses penuaan, dan terjadi penurunan fungsi adaptasi.<sup>9</sup> Ketidakseimbangan produksi radikal bebas dan pertahanan antioksidan merupakan efek penuaan terhadap sistem imun. Pembentukan AGEs dapat mengubah fungsi sel dan menyebabkan stimulasi sel yang tidak tepat yang pada akhirnya memicu pemendekan telomer.<sup>10</sup>

Peningkatan usia juga berhubungan dengan perubahan makrovaskular termasuk peningkatan diameter arteri, penebalan dan kekakuan arteri, serta perubahan ekspresi gen yang berhubungan dengan elastisitas vaskular dan hipertensi, peningkatan migrasi dari sel-sel otot polos dari media ke epitelium dan peningkatan disfungsi endotelial. Tingginya kasus penyakit kardiovaskular merupakan faktor mortalitas pada pasien GGK yang berusia lanjut.<sup>11</sup>

### **Hubungan Komorbid Penyakit Jantung Koroner dengan Mortalitas Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis**

Berdasarkan analisis statistik dengan uji *chi square*, didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid penyakit jantung koroner dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis ( $p = 0,000$ ; OR = 24,5). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Goodkin pada tahun 2004 bahwa pasien gagal ginjal kronik yang memiliki komorbid penyakit jantung koroner memiliki hubungan yang bermakna dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis dengan nilai  $p < 0,0001$ .<sup>12</sup>

Pada pasien GGK terjadi inflamasi kronik, dimana inflamasi ini memegang peranan penting dalam patogenesis aterosklerosis yang mana berperan dalam terjadinya penyakit jantung koroner. Peningkatan CRP,

fibrinogen, IL6, faktor VIIc, faktor VIIIc, kompleks plasmin-antiplasmin, dan TNF $\alpha$  ditemukan pada pasien GGK.<sup>13</sup> Salah satu efek inflamasi ini mengakibatkan adanya kalsifikasi vaskular yang berkembang pada tunika intima atau tunika media pembuluh darah. Kalsifikasi ini dinamakan 'Monckeberg' sklerosis' yang umumnya terjadi pada pasien GGK.<sup>14</sup>

Schwarz menemukan perbedaan mencolok antara morfologi plak koroner ketika membandingkan pasien uremi dengan kontrol. Pada pasien uremi terdapat plak dengan tingkat kalsifikasi tinggi dan empat kali lebih sering ditemukan pada pasien uremia daripada kontrol. Dari analisis sinar X, diketahui bahwa pada plak yang terkalsifikasi mengandung kristal hidroksiapatit dan kalsium-fosfat.<sup>15</sup> Hal ini mendukung kesimpulan dari studi Block *et al.* yang menyatakan hiperfosfatemia pada GGK merupakan prediktor independen untuk seluruh kematian terutama kematian yang disebabkan oleh penyakit jantung koroner.<sup>16</sup> Pada penelitian Dewayani ditemukan bahwa lumen pembuluh darah lebih kecil pada pasien dengan GGK. Ini menunjukkan adanya remodeling arteri koroner yang konsentrik, yaitu terjadinya penebalan intima menuju ke dalam lumen, sehingga arteri koroner menyempit dan aliran darah terganggu.<sup>17</sup>

Dislipidemia terkait GGK berperan dalam respons inflamasi.<sup>18</sup> Dislipidemia terjadi dikarenakan adanya penurunan sintesis apolipoprotein A-I hepatic sehingga akan menurunkan kadar HDL yang merupakan antioksidan penting dan juga melindungi endothelium dari efek sitokin proinflamasi.<sup>19,20</sup> Penurunan kadar hepatic trigliserida lipase pada kondisi uremia memicu akumulasi trigliserida dan peningkatan LDL.<sup>21</sup> Peningkatan urea pada pasien GGK memicu pembentukan cyanate, yang menyebabkan terjadinya kalbamilasi protein. *Calbamyated-LDL* menyebabkan progresi aterosklerosis melalui jejas endotel, peningkatan ekspresi adhesi sel, dan proliferasi vaskular sel otot polos. Peningkatan carbamyated-LDL diduga meningkatkan risiko penyakit jantung koroner, dan kematian.<sup>22</sup>

Hiperhomosisteinemia dilaporkan sebagai faktor risiko non tradisional untuk penyakit kardiovaskular dan meningkatkan mortalitas penyakit jantung koroner.<sup>23,24</sup> Kadar serum total homosistein (Hcy) pada pasien GGK meningkat dua hingga empat kali diatas normal. Hcy berperan dalam aterosklerosis melalui empat cara, yaitu meningkatnya proliferasi sel otot polos pembuluh darah, merusak endotel arteri, mengganggu faktor pembekuan dan oksidasi LDL.<sup>17</sup>

GGK merupakan penyakit dengan peningkatan oksidasi dan gangguan sistem antioksidan. Efek dari stress oksidasi ini mempercepat proses aterosklerosis. Peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) pada dinding pembuluh darah menunjukkan pembentukan aterosklerosis.<sup>25</sup> Oksidatif stress berperan dalam pembentukan ateroma, karena mengoksidasi LDL menjadi ox-LDL yang ditemukan dalam plak aterom. Stress oksidatif meningkat pada pasien GGK yang menjalani hemodialisis. Pada proses hemodialisis, antioksidan akan terbuang dan terbentuk ROS, karena penggunaan dialiser yang tidak kompatibel.<sup>17</sup>

### **Hubungan Komorbid Gagal Jantung Kongestif dengan Mortalitas Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis**

Berdasarkan analisis statistik dengan uji *chi square*, diperoleh hasil bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid gagal jantung kongestif dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik ( $p=0,000$ ; OR = 10,7). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sidhu *et al.* pada tahun 2010 bahwa komorbid gagal jantung kongestif berhubungan signifikan dengan mortalitas pada pasien GGK yang menjalani hemodialisis.<sup>26</sup> Studi yang dilakukan Goodkin juga menyebutkan bahwa gagal jantung kongestif merupakan komorbid yang berhubungan dengan mortalitas pasien GGK yang menjalani hemodialisis.<sup>12</sup>

Gagal jantung kongestif berperan dalam mortalitas dan morbiditas serta juga memperburuk kualitas hidup pasien GGK. Sebagian besar pasien GGK memiliki penurunan diuresis (*low diuresis*) yang dapat

memicu retensi cairan. Kelebihan air akan dibuang selama hemodialisis dengan proses ultrafiltrasi. Namun, hemodialisis biasanya hanya dilakukan 2-3 kali dalam seminggu sehingga terjadi akumulasi jumlah air dalam tubuh dan memuncak antara renggang waktu hemodialisis. Fluktuasi cairan ini yang berperan dalam perkembangan hipertrofi ventrikel kiri, yang dapat memicu terjadinya gagal jantung kongestif. Overhidrasi antara hemodialisis berperan dalam patogenesis hipertrofi ventrikel kiri pada pasien GGK, yang berefek pada kontrol tekanan darah dan juga induksi *volume overload*.<sup>27,28</sup> Jantung melakukan kompensasi karena mendapatkan tambahan beban hemodinamik, berupa peningkatan massa otot jantung, terutama pada ventrikel kiri, sehingga terjadi hipertrofi ventrikel kiri. Tetapi karena konsumsi oksigen miokard yang tidak adekuat serta adanya autoregulasi abnormal memicu perkembangan gagal jantung kongestif.<sup>29</sup>

Abnormalitas struktur dan fungsi ventrikel kiri umum terjadi pada pasien GGK. Hipertrofi miokardium berhubungan dengan penurunan densitas kapiler, yang menyebabkan ketidakseimbangan antara kebutuhan dan suplai oksigen sehingga menyebabkan iskemia.<sup>30</sup> Iskemia memicu apoptosis sel miokardial, akumulasi matriks ekstraseluler dan kolagen, serta memicu fibrosis interstisial, yang pada akhirnya menyebabkan kekakuan pada ventrikel kiri, peningkatan *filling pressure*, gangguan *diastolic filling* dan disfungsi diastolik. Fibrosis miokardial menyebabkan iskemia lebih lanjut, dengan menurunkan densitas kapiler dan pasokan koroner, yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan risiko aritmia ventrikel dan *sudden cardiac death*. Penyakit jantung koroner pada GGK juga memperburuk kondisi ini dimana berperan dalam iskemia, kerusakan sel miokardium dan fibrosis lebih lanjut.<sup>31</sup>

Dari segi hemodinamik, hipertrofi ventrikel kiri merupakan proses adaptif remodeling pada ventrikel kiri, yang mana berkompensasi terhadap peningkatan kerja kardiak yang diinduksi oleh peningkatan afterload (tekanan overload) dan peningkatan preload (volume overload)

pada GGK, atau keduanya. Peningkatan afterload dapat merupakan akibat dari hipertensi, kekakuan arteri, atau stenosis aorta vaskular dan khususnya memicu penebalan konsentrik pada dinding LV (hipertrofi konsentrik) yang akan menaikkan tekanan sistolik intraventrikular. Peningkatan preload dapat merupakan akibat dari hipovolemia, anemia, dan *high blood flow* pada arteriovenous fistula; volume overload memicu perkembangan dilatasi ventrikel (hipertrofi eksentrik).<sup>32</sup>

Sejumlah faktor nonhemodinamik juga berperan dalam perkembangan hipertrofi ventrikel kiri dan kardiomiopati pada GGK. Misalnya, hiperfosfatemia yang berhubungan dengan peningkatan tekanan darah, peningkatan massa ventrikel kiri, dan disfungsi diastolik.<sup>33,34</sup> Peningkatan angiotensin II dapat berakumulasi pada jantung dan memicu hipertrofi miosit, fibrosis interstisial dan penyakit mikrovaskular seperti gangguan konduksi jantung, dan aritmia.<sup>35</sup> Tingginya kadar aldosteron serum, akibat dari aktivasi RAAS dapat menginduksi fibrosis miokardium, yang dapat akibat dari pelepasan TGF- $\beta$ .<sup>36</sup> Overaktivasi dari sistem saraf simpatik yang juga ditemukan pada GGK juga diketahui merusak jantung dan menginduksi remodeling ventrikel kiri konsentrik.<sup>31</sup>

Pada GGK terjadi peningkatan aktivitas simpatik dan aktivasi dari sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS) yang memicu aktivasi NADPH-oksidase yang pada akhirnya memicu pembentukan oksigen reaktif (ROS).<sup>37</sup> Jadi, GGK sendiri merupakan stress oksidatif tinggi dan inflamasi yang merugikan bagi miokardium yang akhirnya mengakibatkan gagal jantung. Sirkulasi toksin yang berhubungan dengan GGK dapat memicu nekrosis miosit dan akhirnya menyebabkan kematian sel.<sup>38</sup>

### **Hubungan Komorbid Stroke dengan Mortalitas Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis**

Berdasarkan analisis statistik dengan uji *fisher*, didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid stroke dengan



mortalitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis ( $p = 0,001$ ;  $OR=25,6$ ). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Chien *et al.* pada tahun 2013 yang menyatakan bahwa komorbid stroke berhubungan secara signifikan dengan mortalitas pasien GGK yang menjalani hemodialisis ( $p<0,0001$ ).<sup>39</sup> Pada studi yang dilakukan di Jepang oleh Khrisna pada tahun 2010 dikatakan bahwa mortalitas pasien GGK yang disebabkan karena stroke sebesar 12,7%.<sup>40</sup>

GGK berhubungan dengan penyakit vaskular akselerasi dan aterosklerosis prematur pada sirkulasi serebral akibat dari toksin uremik dan faktor risiko tradisional aterosklerosis lainnya. Risiko terjadinya stroke merupakan komplikasi yang sering terjadi pada uremia, yang dapat merupakan akibat dari penurunan aliran darah serebral akut, yang telah dilaporkan terjadi 5 kali lebih tinggi pada pasien yang menjalani hemodialisis.<sup>41</sup> Penurunan perfusi jaringan otak merupakan suatu gangguan yang umum terjadi pada pasien dengan uremia, seperti peningkatan insidensi atrofi serebral, khususnya kombinasi dengan penurunan hematokrit dan adanya aterosklerosis akselerasi dan prematur.<sup>42</sup> Selain itu, anemia pada GGK meningkatkan fraksi ekstraksi oksigen serebral pada pasien hemodialisis.<sup>43</sup> Fraksi ekstraksi oksigen merupakan indikator aliran darah terhadap metabolisme energi, sehingga adanya peningkatan fraksi ini menunjukkan aliran darah serebral atau suplai oksigen serebral tidak mencukupi kebutuhan oksigen otak. Peningkatan fraksi ekstraksi oksigen ini menunjukkan adanya gangguan kapasitas vasodilator serebral. Hipertensi yang merupakan komplikasi tersering dari GGK, dapat menyebabkan arteriosklerosis. Akibatnya, hipertensi dapat menurunkan kapasitas vasodilator serebral pada GGK.<sup>42,43</sup>

Studi Kanai menunjukkan terdapat penurunan kebutuhan metabolik pada jaringan otak pada pasien GGK yang menjalani hemodialisis. Penyebab penekanan metabolisme oksigen yaitu karena adanya disregulasi sirkulasi serebral atau aktivitas sel otak yang menurun.<sup>44</sup>

Beberapa studi sebelumnya menunjukkan terdapat penurunan laju aliran darah serebral oleh hemodialisis. Faktor yang diduga berperan terhadap perubahan laju aliran arteri serebral pada pasien hemodialisis, yaitu pH darah, kadar karbondioksida arteri, kadar hematokrit, kadar urea, *mean arterial pressure*, dan *cardiac output*.<sup>45,46</sup>

### **Hubungan antara Komorbid Sepsis dengan Mortalitas Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis**

Berdasarkan analisis statistik dengan uji *fisher*, didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid sepsis dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis ( $p = 0,000$ ;  $OR = 32,2$ ). Sejalan dengan penelitian yang dilakukan Sarnak yang menyatakan bahwa sepsis berhubungan secara signifikan dengan mortalitas pasien GJK yang menjalani hemodialisis. Pasien GJK yang memiliki komorbid sepsis memiliki tingkat mortalitas 100 hingga 300 kali lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak memiliki sepsis.<sup>47</sup>

Sepsis merupakan respon inflamasi sistemik terhadap infeksi didalam aliran darah, yang dapat disebabkan oleh patogen seperti bakteri, virus atau jamur. Diabetes melitus yang merupakan penyebab terbanyak pasien GJK diduga merupakan faktor risiko terhadap sepsis. Hal ini dikarenakan adanya gangguan mekanisme pertahanan tubuh dan penurunan fungsi fagosit akibat adanya gangguan metabolik yang buruk.<sup>48</sup> Penggunaan *vascular graft*, penggunaan berulang membran dializer dan adanya penurunan kadar albumin serum selama hemodialisis juga meningkatkan risiko sepsis. Terdapatnya penurunan kadar albumin serum menunjukkan defisiensi nutrisi pada pasien hemodialisis merupakan prediktor yang kuat terhadap risiko kematian.<sup>49</sup>

Peningkatan risiko juga dipengaruhi oleh adanya imunosupresi pada pasien hemodialisis, gangguan barier kulit, dan peningkatan usia. Penggunaan kateter sebagai akses vaskular merupakan prediktor kuat terhadap risiko sepsis.<sup>50</sup> Pasien dengan sepsis berisiko tinggi terhadap

mortalitas karena adanya hipotensi refraktori dan berhubungan dengan *multiple organ failure* yang dapat memicu kematian.<sup>51</sup>

### **Hubungan antara Komorbid Pneumonia dengan Mortalitas Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis**

Berdasarkan analisis statistik dengan uji *chi square*, didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid pneumonia dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis ( $p = 0,027$ ;  $OR = 7,9$ ). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Naqvi *et al.* pada tahun 2006 menyatakan bahwa pneumonia merupakan infeksi yang berhubungan dengan mortalitas GJK.<sup>52</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Eleftheriadis, *et al.* pada tahun 2011 juga menyebutkan komorbid pneumonia berhubungan dengan kematian pada pasien hemodialisis yaitu sebesar 14 hingga 16 kali lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum.<sup>53</sup>

Insidensi infeksi pulmonal lebih tinggi pada pasien GJK yang menjalani hemodialisis dikarenakan adanya abnormalitas pulmonal dan penurunan imun seluler dan humoral, serta adanya gangguan fungsi sel fagosit. Pada GJK terjadi penurunan jumlah limfosit B dan penurunan kemampuan memproduksi immunoglobulin yang merupakan abnormalitas imun humoral akibat uremia.<sup>54</sup> Uremia berkaitan dengan perubahan pada mekanisme pertahanan tubuh host, sehingga akan meningkatkan infeksi bakteri. Neutrofil mengalami gangguan dalam kemotaksis, metabolisme oksidatif, dan aktivitas fagosit, degranulasi, dan *intracellular killing*, seperti disregulasi kematian sel terprogram atau apoptosis.<sup>55,56</sup> Sejumlah faktor yang dapat memperburuk disfungsi neutrofil, yaitu malnutrisi, *iron overload*, gangguan metabolisme glukosa, hiperparatiroid, dialisis, dan retensi uremik.<sup>50</sup>

Pasien GJK cenderung mengalami leukopenia dikarenakan terjadinya gangguan sistem imun innate dan adaptif. Hal ini berhubungan dengan *outcome* yang buruk selama infeksi. Reddan *et al.* menyatakan

bahwa jumlah limfosit yang rendah berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas pada pasien hemodialisis. GGK berhubungan dengan penurunan proliferasi limfosit yang memperburuk pertahanan host terhadap infeksi. Oleh karena itu, tidak terdapatnya leukositosis pada pasien GGK dengan pneumonia merupakan marker respon imun yang tidak adekuat.<sup>57-59</sup>

### **Hubungan antara Komorbid Tuberkulosis dengan Mortalitas Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis**

Berdasarkan analisis statistik dengan uji *fisher*, didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid tuberkulosis dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis ( $p=0,003$ ; OR = 18,9). Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Unsal *et al.* pada tahun 2013 bahwa tuberkulosis berhubungan secara signifikan dengan mortalitas pasien GGK yang menjalani hemodialisis.<sup>60</sup>

Pada pasien GGK terjadi gangguan fagositosis makrofag dalam respons imunitas alamiah dan terjadi defek pada fungsi ko-stimulatori dari *antigen presenting cell* (APC) yang merupakan penurunan imunitas seluler akibat oleh uremia dan juga terapi dialisis atau malnutrisi. Studi Kato menyatakan bahwa uremia menyebabkan gangguan fungsi *Toll-like receptor* (TLR), dimana TLR ini memiliki peran penting dalam pengenalan imun terhadap infeksi *M. tuberculosis*. Terdapatnya gangguan fungsi TLR pada pasien GGK menunjukkan terganggunya sistem imun adaptif pada pasien GGK sehingga lebih rentan terhadap infeksi tuberkulosis.<sup>61</sup>

Kejadian tuberkulosis ekstrapulmonal pada pasien GGK lebih tinggi daripada tuberkulosis paru. Imunodefisiensi seluler yang disebabkan oleh gagal ginjal memicu kecenderungan perkembangan tuberkulosis ekstrapulmonal. Perbedaan *outcome* diantara studi tersebut dapat dikarenakan keterlambatan dalam diagnosis dan inisiasi terapi tuberkulosis pada pasien GGK.<sup>62</sup>

### **Hubungan Komorbid Keganasan dengan Mortalitas Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis**

Pada penelitian ini hanya didapatkan 1 pasien GGK yang memiliki komorbid keganasan, yaitu limfoma maligna non Hodgkin. Berdasarkan analisis uji *fisher* pada penelitian ini didapatkan hasil tidak terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid keganasan dengan mortalitas pasien GGK yang menjalani hemodialisis dengan nilai  $p = 0,495$  ( $p > 0,05$ ). Hasil ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mcquillan *et al.* (2012) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid keganasan dengan mortalitas pasien gagal ginjal kronik.<sup>6</sup>

Pada penelitian ini keganasan tidak dapat dinilai dikarenakan hanya didapatkan 1 pasien GGK yang menderita keganasan. Rendahnya kasus keganasan pada penelitian ini merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi hasil penelitian ini. Pada penelitian ini didapatkan bahwa pasien yang menderita GGK lebih banyak ditemukan pada laki-laki. Hal ini dapat menjadi salah satu faktor rendahnya kasus keganasan pada pasien GGK, dikarenakan prevalensi keganasan di Indonesia lebih banyak ditemukan pada perempuan. Hal ini sesuai dengan studi Oemati pada tahun 2007 yang menyebutkan prevalensi keganasan tertinggi di Indonesia adalah karsinoma ovarium dan karsinoma serviks, dan diikuti oleh karsinoma payudara yang semuanya merupakan keganasan yang terjadi pada perempuan.<sup>63</sup>

### **Analisis Multivariat**

Hasil analisis regresi logistik menunjukkan bahwa terdapat 3 variabel yang paling berpengaruh terhadap mortalitas pasien GGK yang menjalani hemodialisis dengan nilai  $p < 0,05$ . Variabel tersebut adalah usia ( $p = 0,006$ ), penyakit jantung koroner ( $p = 0,001$ ), dan gagal jantung kongestif ( $p = 0,048$ ). Hasil dari perhitungan probabilitas menunjukkan bahwa probabilitas pasien GGK yang berusia lanjut ( $\geq 60$  tahun) serta

memiliki penyakit jantung koroner dan gagal jantung kongestif berisiko meninggal dunia adalah sebesar 95,23%.

Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Goodkin pada tahun 2004 bahwa kondisi komorbid yang paling berpengaruh adalah usia, penyakit jantung koroner, dan gagal jantung kongestif.<sup>12</sup>

GGK pada lansia berhubungan dengan peningkatan mortalitas penyakit kardiovaskular. Insidensi tinggi terhadap kejadian penyakit kardiovaskular juga merupakan faktor yang tinggi dalam tingginya angka mortalitas pada pasien GGK yang berusia lanjut. Peningkatan usia berhubungan dengan perubahan makrovaskular termasuk peningkatan diameter arteri, penebalan dan kekakuan arteri, serta perubahan ekspresi gen yang berhubungan dengan elastisitas vaskular dan hipertensi, peningkatan migrasi dari sel-sel otot polos dari media ke epitelium dan peningkatan disfungsi endotelial. Perubahan yang serupa juga terlihat pada gangguan ginjal, dan ditunjukkan dengan adanya peningkatan spesies oksigen reaktif, peningkatan kadar C-reaktif protein dan kolesterol LDL teroksidasi. Gangguan vasodilatasi juga berhubungan dengan proteinuria, sehingga meningkatkan kejadian penyakit kardiovaskular pada pasien GGK. Tingginya kasus penyakit kardiovaskular merupakan faktor mortalitas pada pasien GGK yang berusia lanjut.<sup>11</sup>

## **KESIMPULAN**

Kondisi komorbid yang terdapat hubungan bermakna dengan mortalitas pasien GGK yang menjalani hemodialisis di RSUD dokter Soedarso Pontianak adalah usia, penyakit jantung koroner, gagal jantung kongestif, stroke, sepsis, pneumonia, dan tuberkulosis. Berdasarkan analisis multivariat, diperoleh probabilitas pasien GGK yang memiliki usia  $\geq 60$  tahun serta memiliki komorbid penyakit jantung koroner dan gagal jantung kongestif berisiko meninggal dunia adalah sebesar 95,23%.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fauci L, Harrison's Principles of Internal Medicine, 17<sup>th</sup> ed, Vol II, United States: McGraw-Hill Companies; 2008.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors. Morbidity and Mortality Weekly Report 2007; 56(8):161-5.
3. Pernefri. *Konsensus Dialisis Perhimpunan Nefrologi Indonesia*. Jakarta; 2003.
4. Departemen Kesehatan. *Pusat Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia 2006*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2007.
5. Steven LA, *et al.* Prevalence of Chronic Kidney Disease and Comorbid Illness in Elderly Patients in United States: Result From the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *American Journal of Kidney Diseases* 2010; 55(3): S23-S33.
6. Mcquillan R, Lilyanna T, Fenton S, Charmaine EL. Modifiable Risk Factor for Early Mortality on Hemodialysis. *International Journal of Nephrology* 2012.
7. United States Renal Data System (USRDS). Annual Data Report. Overall hospitalization and Mortality, *Am J Kidney Dis* 2009.
8. Schmitt R, Cantley LG. The impact of aging on kidney repair. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F1265-1272.
9. Kelly J, Ali KA, Yin J, Ferguson TA, Apte RS. Senescence regulates macrophage activation and angiogenic fate at sites of tissue injury in mice. *J Clin Invest* 2007; 117:3421-6.
10. Hsu HW, Lang CL, Wang MH, Chiang CK, Lu KC. A review of chronic kidney disease and the immune system: A special form of immunosenescence. *Gerontol Geriat Res* 2014; 3(2).
11. Anderson S, *et al.* Prediction, progression, and outcomes of chronic kidney disease in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(6): 1199-209.
12. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, *et al.* Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2004; 14: 3270-7.
13. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, *et al.* Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003; 107:87-92.
14. Shioi A, Taniwaki H, Jono S. Monckeberg's medial sclerosis and inorganic phosphate in uremia. *Am J Kidney Diseases* 2001; 38(4): S47-S49.
15. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, *et al.* Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:218-23.
16. Block GA, Hulbert STE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium-phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:607-17.

17. Dewayani R. Penyakit jantung koroner pada gagal ginjal kronik. *J Kardiol Ind* 2007; 28: 387-95.
18. Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:S145-S147.
19. Shoji T, Nishizawa Y, Nishitani H, Yamakawa M, Morii H. Impaired metabolism of high density lipoprotein in uremic patients. *Kidney Int* 1992; 41:1653-61.
20. Okubo K, Ikewaki K, Sakai S, Tada N, Kawaguchi Y, Mochizuki S. Abnormal HDL apolipoprotein A-I and A-II kinetics in hemodialysis patients: a stable isotope study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1008-15.
21. Nishizawa Y, Shoji T, Nishitani H, *et al.* Hypertriglyceridemia and lowered apolipoprotein C-II/C-III ratio in uremia. *Kidney Int* 1993; 44:1352-9.
22. Apostolov EO, Basnakian AG, Ok E, Shah SV. Carbamylated low-density lipoprotein: nontraditional risk factor for cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2012; 22:134-8.
23. Auer J, Berent R, Eber B. Homocysteine and risk of cardiovascular disease. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 4: 261.
24. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337:230-6.
25. Himmelfarb J, Stevinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62:1524-38.
26. Sidhu MS, Dellsperger KC. Cardiovascular problem in dialysis patients: Impact on survival. *Advance in Peritoneal Dialysis* 2010.
27. Malik J, Tuka V, Mokrejsova M, Holaj R, Tesar V. Mechanism of chronic heart failure development in end-stage renal disease patients on chronic hemodialysis. *Physiol* 2009; 58: 613-21.
28. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16:85-94.
29. Lisowska A, Musial WJ. Heart failure in patients with chronic kidney disease. *Rocz Med Bialymst* 2004; 49:162-5.
30. Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mule G, Cottone S. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *Journal of Nephrology* 2011; 24(1):1-10.
31. Segall L, Nistor I, Covic A. Heart failure in patients with chronic kidney disease: A systematic integrative review. *BioMed Research International* 2014.
32. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *Journal of the American Society of Nephrology* 2001; 12(5): 1079-84.
33. Chue CD, Edwards NC, Moody WE, Ferro CJ. Serum phosphate is associated with left ventricular mass in patients with chronic kidney disease. *Heart* 2012; 98(3): 219-24.



34. Galetta F, Cupisti A, Franzoni F. Left ventricular function and calcium phosphate plasma levels in uraemic patients. *Journal of Internal Medicine* 2005; 258(4): 378-84.
35. Raizada V, Hillerson D, Amaram JS, Skipper B. Angiotensin II-mediated left ventricular abnormalities in chronic kidney disease. *Journal of Investigative Medicine* 2012; 60(5): 758-91.
36. Steigerwalt S, Zafar A, Mesiha N, Gardin J dan Provenzano R. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy among African-American patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *The American Journal of Nephrology* 2007; 27(2): 159-63.
37. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited. *Eur Heart J* 2005; 26:11-7.
38. Dellsperger KC, Nusair MB, Omran J, Al-Dadah A. Cardiovascular mortality in dialysis patients. *Advanced in Peritoneal Dialysis* 2012; 28:56-9.
39. Chien CC, Sun YM, Wang JJ, Chu CC, Lu CL, Wang SF, *et al.* Increased risk of mortality among haemodialysis patients with or without prior stroke: A nationwide population-based study in Taiwan. *Indian J Med Res* 2013;138:232-8.
40. Khrisna PR, Kumar VS, Nasehn S. Stroke in chronic kidney disease. *Ind Journal of Nephrology* 2009; 19:5-7.
41. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT, Stehman CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 64:603-9.
42. Kuwabara Y, *et al.* Cerebral blood flow and vasodilatory capacity in anemia secondary to chronic renal failure. *Kidney International* 2002; 61: 564-9.
43. Farhoudi M, Azar SA, Abdi R. Brain hemodynamics in patients with end stage renal disease between hemodialysis sessions. *Iranian Journal of Kidney Disease* 2012; 6(2): 110-3.
44. Kanai H, Hirakata H, Nakane H. Depressed cerebral oxygen metabolism in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:S129-33.
45. Kwiecinski J, Pierzchala K, Zukowska SE, Rosciszewska D. Influence of hemodialysis on changes in cerebral artery blood flow velocity in patients with chronic renal failure. *Pol Arch Med* 1996; 96:8-14.
46. Stefanidis I, Bach R, Mertens PR, *et al.* Influence of hemodialysis on the mean blood flow velocity in the middle cerebral artery. *Clin Nephrol* 2005; 64: 129-37.
47. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with general population. *Kidney Int* 2000; 58:1774-1819.
48. Carton JA, Maradona JA, Nuno FJ, Asensi V, Perez GF. Diabetes mellitus and bacteremia: a comparative study between diabetic and non-diabetic patients. *Eur J Med* 1999; 1:281-7.

49. Powe NR, Jaar B, Furth SL, Hermann J, Briggs W. Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney Int* 1999; 55:1081-90.
50. Jaber BL. Bacterial infection in hemodialysis patients: Pathogenesis and prevention. *Kidney International* 2005; 67:2508-19.
51. Slaven EM, Stone SC, Lopez FA. Infection disease emergency department diagnosis and management. United States: McGraw-Hill; 2007.
52. Naqvi SB, Collins AJ. Infection complications in chronic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2006; 13(3):199-204.
53. Eleftheriadis T, Liakopoulos V, Leivaditis K, Antoniadi G, Stefanidis I. Infection in hemodialysis: a concise review bacteremia and respiratory infections. *Hippokratia* 2011;15(1): 12-7.
54. Cohen G, Hang WM, Horl WH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1997; 62:S79-82.
55. Horl WH. Neutrophil function and infection in uremia. *Am J Kidney Dis* 1999; 33.
56. Cendoroglo M, Jaber BL, Balakrishnan, *et al*. Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:93-100.
57. Ahmed K, Erdem E, Dilek M. Neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short-term mortality in hemodialysis patients. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2013; 30:129-32.
58. Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA. White blood cell as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1167-73.
59. Viasus D, *et al*. Epidemiology, clinical features and outcomes of pneumonia in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(9): 2899-906.
60. Unsal A, *et al*. Tuberculosis in dialysis patients: a nine-year retrospective analysis. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7(3): 208-13.
61. Kato S, Honda H, Matsua S, Yuzawa Y, Stenvinkel P, *et al*. Aspect of immune dysfunction in end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1526-33.
62. Sen N, Turunc T, Karatasli M, Sezer S, Demiroglu YZ, Eyoboglu FO. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis in an endemic region of turkey. *Transplantation Proceeding* 2008; 40: 81-4.
63. Oemiati R, Rahajeng E, Kristanto AY. Prevalensi tumor dan beberapa faktor yang mempengaruhinya di Indonesia. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan* 2011; 39(4): 190-204.



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
UNIVERSITAS TANJUNGPURA  
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Prof. Dr. H. Hadari Nawawi Pontianak 78124  
Telp (0561) 765342, 583865, 732500 Fax (0561) 765342, 583865, 732500 Kotak Pos 1049  
e-mail : kedokteran@untan.ac.id website : <http://www.fk.untan.ac.id>

No. : ~~1999~~ /UN22.9/DT/2014  
Hal : Keterangan Lolos Kaji Etik

11 April 2014

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
**ETHICAL – CLEARANCE**

Divisi Kaji Etik Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian berjudul :

*Ethical Clearance Division of Faculty of Medicine University of Tanjungpura, with regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled:*

**Hubungan antara Kondisi Komorbid dan Mortalitas pada Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis di RSU Dokter Soedarso Pontianak**

Peneliti utama : **Lida Febriana**  
*Principal researcher* **111109056**

Nama institusi : **Program Studi Pendidikan Dokter**  
*Institution* **Fakultas Kedokteran Untan**

dan telah menyetujui protokol penelitian tersebut di atas.  
*and approved the mentioned proposal.*

Mengetahui,  
Ketua  
*Chairman*

dr. Heru Fajar Trianto, M.Biomed  
NIP. 19841013 200912 1 005

Pengkaji  
*Reviewer*

dr. Heru Fajar Trianto, M.Biomed  
NIP. 19841013 200912 1 005

*\*Ethical-clearance berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan*